

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
31 décembre 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/000449 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
B01F 13/00, B01L 3/00, B01F 11/00**ATOMIQUE [FR/FR]; 31-33 rue de la Fédération,
F-75015 Paris (FR).**(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001946

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **FOUIL-
LET, Yves [FR/FR]; 17 chemin des Carrières, F-38340
Voreppe (FR). POUTEAU, Patrick [FR/FR]; 220 al-
lée J.F. Thorrand, F-38340 Voreppe (FR). SARRUT,
Nicolas [FR/FR]; 140 rue Georges Maeder, F-38170
Seyssinet-Pariset (FR). MASSE, Dominique [FR/FR];
202 Lotissement La grande Sure, F-38500 Coublevie (FR).
GINOT, Frédéric [FR/FR]; 55 rue Général LECLERC,
F-38340 Voreppe (FR).**

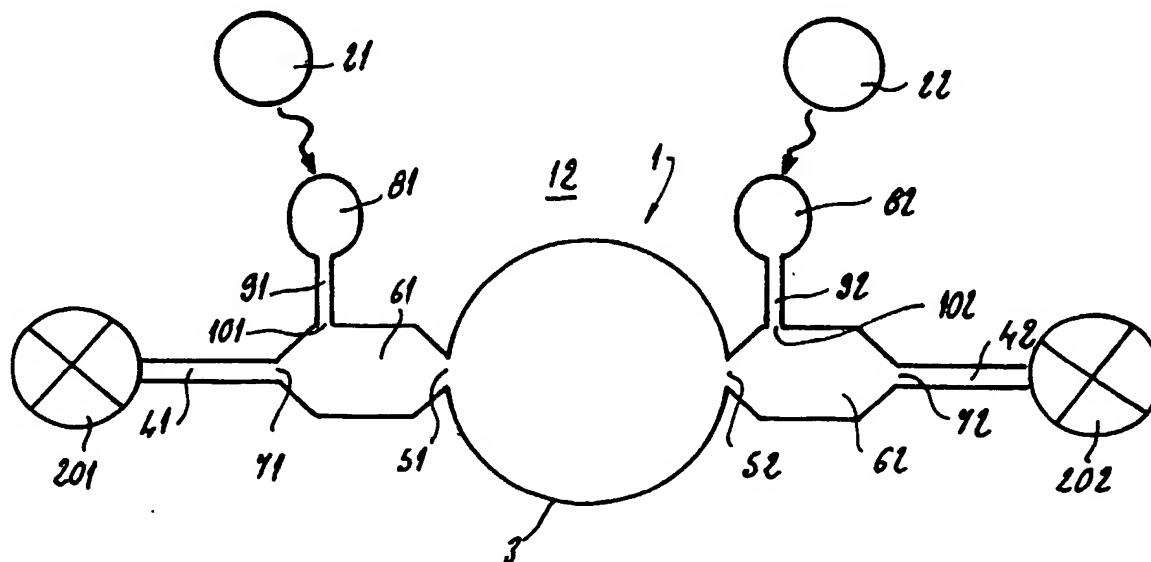
(22) Date de dépôt international : 24 juin 2003 (24.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/08038 24 juin 2002 (24.06.2002) FR(74) Mandataire : **CABINET GERMAIN & MAUREAU;**
Boîte postale 6153, F-69466 LYON Cedex 06 (FR).(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
**BIOMÉRIEUX [FR/FR]; Chemin de l'Orme, F-69280
Marcy-l'Etoile (FR). COMMISSARIAT A L'ENERGIE**(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HYDRAULIC DEVICE FOR THE THERMO-PNEUMATIC INSULATION AND OPTIONAL AGITATION OF THE
CONTENTS OF AN OPERATIVE CAVITY(54) Titre : DISPOSITIF FLUIDIQUE PERMETTANT DE MANIERE THERMO-PNEUMATIQUE L'ISOLEMENT ET EVEN-
TUELLEMENT L'AGITATION DU CONTENU D'UNE CAVITE OPERATOIRE

(57) Abstract: The invention relates to hydraulic device (1) produced from one or several components, for example from a support (12) comprising: an operative cavity (3), at least two ducts (41, 42), for example an inlet (41) and outlet (42) for a liquid of interest which communicate with said operative cavity (3), at least two valve bodies (51, 52) with no moving pieces for control of said cavity. The above is characterised in that said device further comprises two trapping chambers (81, 82) for a gas, for example, air, in communication only and respectively with the two ducts (41, 42), by means of two connecting channels (91, 92) respectively, both pertaining to thermal exchange with a heat source (21, 22).

[Suite sur la page suivante]



DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : Dispositif fluide (1) agencé à partir d'un ou plusieurs composants, par exemple à partir d'un support (12), comprenant : une cavité opératoire (3), au moins deux conduits (41, 42), par exemple d'entrée (41) et de sortie (42) d'un liquide d'intérêt, communiquant avec la dite cavité opératoire (3), au moins deux organes (51, 52) sans pièce mobile, du type vanne, pour le contrôle de ladite une cavité caractérisé en ce que le dispositif comprend en outre deux chambres de piégeage (81, 82) d'un gaz, par exemple de l'air, communiquant uniquement et respectivement avec les deux conduits (41, 42) par deux canaux de liaison (91, 92) respectivement, en relation d'échange thermique chacune avec une source chaude (21, 22).

**Dispositif fluïdique permettant de manière thermo-pneumatique
l'isolement et éventuellement l'agitation du contenu d'une cavité
opératoire**

5 La présente invention concerne un dispositif fluïdique comprenant ou associé à une cavité opératoire du type réacteur, permettant, sans aucune pièce mécanique ou mobile, d'une part l'isolement du contenu de ladite cavité, et d'autre part l'isolement avec agitation du contenu de cette cavité.

10 Plus particulièrement, l'invention concerne un dispositif fluïdique du type micro-fluïdique, utilisable à titre d'exemple dans des systèmes ou dispositif du type "laboratoire sur puce" (en anglais "lab-on-a-chip"). Aujourd'hui, aux fins de différentes applications médicales, pharmaceutiques, biologiques et chimiques, la micro-fluïdique est un domaine technique en développement. En simplifiant, il s'agit de traiter des liquides, gaz, et solides le cas échéant, dans
15 des dispositifs ou structures dont l'unité de volume est comprise entre 1 nano litre et 1 microlitre. A cette échelle, il est en conséquence requis ou préféré d'exclure toute pièce du type mécanique, en particulier avec pièce mobile, et à titre d'exemple la thermo-pneumatique est retenue comme principe d'actionnement ou moteur, en particulier pour la circulation de liquide dans de
20 tels systèmes.

Les principales fonctions requises à une échelle bien supérieure pour traiter des liquides et des gaz ont été conçues et développées pour être adaptées à l'échelle micro-fluïdique.

25 S'agissant tout d'abord des valves ou vannes, ou plus généralement des moyens permettant tout contrôle du débit d'un liquide, différentes solutions mettant en œuvre des microbulles de gaz ou vapeur ont été proposées. On se référera à titre d'exemple aux publications suivantes :

A) Y.S-Leung Ki, M.Kharouf, HTG Van Lintel, M. Haller, Ph. Renaud, Bubble Engineering Valving applications, IEEE-EMBS, 200,390-393

30 B) Alexandros P.Papavasilliou, Doran Liepmann, Albert P. Pisano, Electrolysis-Bubble Actuated Gate Valve, Solid-State Sensor and Actuator Workshop, 2000, 48-51

S'agissant de la fonction pompage d'un liquide et plus généralement de l'augmentation de la pression d'un dit liquide, on citera à titre d'exemple les publications suivantes :

C) Jr-Hing Tsai et Liwei Lin, A thermal bubble actuated micro
5 nozzle-diffuser pump, 14th IEEE Inter.Conf. On MEMS 2001, 409-412

D) K. Handique, D.T. Burke, C.H. Mastrangelo, and M.A. Burns, On-Chip thermopneumatic pressure for discrete drop pumping, Analytical chemistry, Vol.73, n°8, 2001, 1831-1838 ; cf. US-C-6 130 098 et US-A 2002/01 0492

10 S'agissant encore du mélange de deux composants, et par exemple de deux liquides, on se réfèrera à l'ouvrage suivant :

E) Wolfgang Ehrfeld, Wolker Hessel, Holger Lowe, Microreactors, New Technology for Modern Chemistry, Wiley-VCH, 2000,41-83.

Conformément à US-C-6 193 471, on a décrit un dispositif fluidique
15 permettant de former et transporter des volumes prédéterminés d'un liquide. A cette fin, selon un mode d'exécution décrit par référence à la figure 7, on dispose d'une section fluidique comprenant, en série, une chambre de réserve, une première cavité de stockage, une portion de conduit capillaire, et une deuxième cavité de stockage. La chambre de réserve et les deux cavités de
20 stockage sont en communication avec une source extérieure de pression. Pour former et transporter un volume prédéterminé de liquide :

- à partir de la chambre de réserve, on remplit en liquide la portion de conduit capillaire, au travers de la première cavité de stockage, et en s'arrêtant à la deuxième cavité de stockage ; la portion de conduit capillaire
25 entre les deux cavités de stockage définit le volume prédéterminé de liquide,

- en augmentant la pression dans la première cavité de stockage, on retourne le liquide dans la chambre de réserve, en isolant le volume prédéterminé de liquide entre deux ménisques situés respectivement au niveau des deux cavités de stockage,

30 - en augmentant la pression dans la première cavité de stockage, le volume prédéterminé et isolé de liquide se trouve transféré au-delà et au travers de la deuxième cavité de stockage.

Conformément à US-C-6 193 471, la formation et le transport d'un volume isolé de liquide sont obtenus par le contrôle différencié par l'extérieure
35 d'une pression, respectivement dans la chambre de réserve et dans les cavités

de stockage, ces moyens de contrôle, particulièrement complexes, étant représentés par exemple par référence aux figures 13 et 14.

Conformément à US-C-4 676 274, on décrit un dispositif micro-fluidique constitué par un arrangement de conduits capillaires, comportant
5 différents clapets capillaires, sans pièce mobile, agencés chacun pour générer une surpression à l'interface entre un gaz de contrôle et un liquide d'intérêt, ou ménisque. Par le pilotage extérieur du gaz de contrôle, vers ou hors du dispositif fluidique, au niveau des différents clapets capillaires, on peut faire circuler, ou "pomper", le liquide d'intérêt selon tout processus préétabli.

10 Conformément à US-C-6 117 396, on a décrit un dispositif micro-fluidique permettant de distribuer des volumes prédéterminés d'un liquide d'intérêt, à partir d'un seul et même conduit d'entrée, grâce à une source externe de gaz, injecté dans ledit dispositif pour déplacer lesdits volumes prédéterminés.

15 Dans un dispositif micro-fluidique du type de ceux précédemment définis ou décrits, la présente invention concerne spécifiquement la fonction suivante, à savoir l'isolement dans une cavité opératoire d'un volume de liquide remplissant celle-ci, éventuellement avec agitation dudit volume dans ladite cavité.

20 La présente invention a pour objet de réaliser cette fonction avec des moyens fluidiques particulièrement simples.

A cette fin, un dispositif fluidique selon la présente invention, agencé à partir d'un ou plusieurs composants, par exemple à partir d'un support comprend :

- 25 - une cavité opératoire
- au moins deux conduits, par exemple d'entrée et de sortie d'un liquide d'intérêt, communiquant avec la cavité opératoire, respectivement par l'intermédiaire de deux organes sans pièce mobile, du type vanne, permettant le contrôle de la cavité opératoire
30 - deux chambres de piégeage d'un gaz, par exemple de l'air, communiquant uniquement et respectivement avec les deux conduits, par deux canaux de liaison distincts respectivement des deuxdits conduits
- des moyens d'échange thermique avec l'une et/ou l'autre chambre de piégeage, afin de contrôler la pression du gaz dans l'une et/ou l'autre dite
35 chambre de piégeage.

Par conséquent, selon la présente invention, de part et d'autre de la cavité opératoire, un conduit d'entrée ou sortie et un canal de liaison avec une chambre de piégeage communiquent, directement ou indirectement, avec un même organe sans pièce mobile, du type vanne, disposé sur la cavité opératoire. Autrement dit, undit canal de liaison se trouve branché sur un conduit d'entrée ou sortie, par exemple par l'intermédiaire d'une chambre d'expansion, comme décrit ou défini ci-après.

A titre d'exemple, les conduits considérés par la présente invention sont capillaires, au sens où, vis-à-vis d'un liquide prédéterminé, ils sont susceptibles de contenir ce dernier selon une certaine hauteur à l'encontre de la gravité. A titre d'illustration, de tels conduits ont une section dont la dimension transversale (ou diamètre) n'excède pas 1,5 mm, par exemple de l'ordre de 500 μm .

Lorsque, selon la présente invention, on envisage une "cavité", ou "chambre", la forme et/ou les dimensions de celle-ci la différencient d'un conduit, au sens où en suivant une dimension, par exemple dans le sens de circulation du liquide, la ou les autre dimensions de la cavité ou chambre sont supérieures à celle, par exemple transversale, d'un conduit.

Un dispositif selon la présente invention constitue, par l'intermédiaire des chambres de piégeage, un système thermo-pneumatique, au sens où seuls des actionnements thermiques permettent de contrôler la pression et/ou le volume du gaz dans les chambres de piégeage.

Préférentiellement, le dispositif comprend, de part et d'autre de la cavité opératoire, deux moyens d'isolement disposés respectivement sur les deux conduits, par exemple d'entrée et de sortie, agencés chacun pour prendre deux positions, à savoir une position établissant une communication d'undit conduit avec l'extérieur, et une autre position isolant ledit conduit de l'extérieur. En isolant le dispositif vis-à-vis de l'extérieur, grâce aux deux moyens d'isolement en position fermée, ledit dispositif devient un système thermodynamique fermé, en particulier vis-à-vis du gaz qu'il contient, piégé dans les chambres de piégeage.

Préférentiellement, un dispositif selon la présente invention comprend deux chambres d'expansion disposées chacune entre ladite cavité opératoire et chaque conduit, chaque chambre communiquant d'un côté avec ledit conduit par un premier clapet capillaire sans pièce mobile, s'opposant à tout passage liquide capillaire, s'opposant à tout passage liquide vers ladite

chambre, et de l'autre côté avec ladite cavité par un second clapet capillaire, s'opposant à tout passage liquide vers la dite chambre.

A titre d'exemple, les deux canaux de liaison relient chacun une chambre de piégeage avec une chambre d'expansion. Et chaque chambre
5 d'expansion constitue la jonction entre un conduit d'entrée ou sortie et un canal de liaison avec une chambre de piégeage, de chaque côté de la cavité opératoire.

Les moyens de contrôle de la pression et/ou du volume du gaz dans l'une et/ou l'autre chambre de piégeage sont :

- 10
- deux sources chaudes en relation d'échange thermique avec respectivement les deux chambres de piégeage,
 - ou une seule source chaude, en relation d'échange thermique avec les deux chambre de piégeage.

Par "source chaude", on entend toute source susceptible de
15 délivrer et/ou recevoir de la chaleur.

Chacune de ces sources chaudes peut être une résistance intégrée sur le capot du dispositif fluide, par exemple une résistance en platine réalisée par photolithographie, sur un capot en verre, alignée en vis-à-vis de l'une ou l'autre chambres de piégeage lors de l'assemblage du capot avec le
20 support. Cette résistance peut être de l'ordre de 25 à 50 ohms.

Chacune de ces sources chaudes peut être un émetteur d'un rayonnement, par exemple infra-rouge, susceptible d'être absorbé par le gaz présent dans les chambres de piégeage.

Selon un autre mode de réalisation, il peut être avantageux de ne
25 disposer que d'une source chaude, alternativement disposée en vis-à-vis de l'une puis de l'autre chambre de piégeage.

La présente invention est maintenant décrite par référence au dessin annexé, dans lequel :

- la figure 1 représente, de manière schématique, un dispositif
30 fluide conforme à la présente invention ;

- les figures 2 et 3 représentent, toujours de manière schématique, deux phases d'utilisation du dispositif selon la figure 1, permettant d'isoler ou confiner un volume d'un liquide d'intérêt dans la cavité opératoire, appartenant audit dispositif ;

35 - les figures 4 à 6 représentent de manière schématique respectivement trois modes d'exécution de tout clapet capillaire appartenant à

un dispositif selon l'invention, et à titre d'exemple disposé au niveau de la jonction entre un canal de liaison et une chambre d'expansion appartenant au dispositif selon la figure 1 ;

5 - les figures 7 et 8 représentent respectivement deux phases d'utilisation du dispositif représenté à la figure 1, pour agiter le contenu de la cavité opératoire appartenant audit dispositif.

10 - les figures 9 à 11 représentent un autre mode d'exécution dit "à seuil", d'une chambre d'expansion appartenant à un dispositif selon la figure 1, les figures 9 à 11 représentant schématiquement et respectivement trois phases du pilotage thermique d'une telle chambre d'expansion ;

- la figure 12 représente un mode d'exécution de la cavité opératoire d'un dispositif fluide conforme à la présente invention ;

15 - la figure 14 représente un dispositif selon la présente invention, modifié pour mettre en œuvre le format d'immuno-essai schématisé à la figure 13.

Conformément à la figure 1, un dispositif selon l'invention est réalisé au moyen de micro-technologies, permettant d'obtenir dans tout support plat, par exemple une structure creuse représentée schématiquement à grande échelle sur la figure 1. Au rang de ces micro-technologies, on peut citer la gravure chimique ou avec un plasma d'un support en silicium ou verre, l'usinage, le moulage à chaud ("hot-embossing"), et l'injection ou l'ablation par faisceau laser d'un support plan, par exemple en matière plastique, telle qu'un polycarbonate. En pratique, on part du support plan ; à partir de l'une de ces faces on obtient la structure creuse représentée schématiquement à la figure 1, et on obture cette dernière, avec étanchéité, par l'intermédiaire d'au moins une plaque ou film de fermeture venant en regard de la face du support dans laquelle la structure creuse a été réalisée, et scellée ou collée contre ledit support, un capotage approprié revêtissant l'ensemble si nécessaire.

30 De manière générale, par référence à la figure 1, la structure creuse définit dans le support (12) un dispositif fluide (1) comprenant :

- une cavité opératoire (3) ou micro-réacteur,
- au moins deux conduits (41, 42), par exemple d'entrée (41) et de sortie (42), d'un liquide d'intérêt (non représenté sur cette figure), communiquant indirectement avec la cavité opératoire (3),

35 - deux chambres de piégeage (81) et (82) d'un gaz, par exemple de l'air, communiquant respectivement, uniquement et indirectement avec les

deux conduits (41, 42), par les deux chambres d'expansion (61) et (62) définies ci-après et deux canaux de liaison (91, 92) respectivement, les deux chambres (81 et 82) étant en relation d'échange thermique chacune avec une source chaude (21, 22),

5 - deux chambres d'expansion (61) et (62), disposées chacune entre ladite cavité opératoire (3) et chaque conduit (41) ou (42), chaque chambre communiquant d'un côté avec undit conduit (41) ou (42) par un premier clapet capillaire (71) ou (72), c'est-à-dire un clapet sans pièce mobile, du type restriction capillaire, s'opposant à tout passage liquide vers ladite
10 chambre d'expansion, et de l'autre côté avec la cavité opératoire (3), par un second clapet capillaire (51) ou (52), tel que défini précédemment, s'opposant à tout passage liquide vers la chambre d'expansion,

 - les deux canaux de liaison (91,92) reliant chacun une chambre de piégeage (81) ou (82) avec une chambre d'expansion (61) ou (62),

15 - deux clapets capillaires (101) et (102) tels que définis précédemment, par lesquels les canaux de liaison (91, 92) communiquent respectivement avec les chambres d'expansion correspondantes (61) et (62), ces deux clapets capillaires s'opposant à tout passage liquide vers les chambres de piégeage (81) et (82) respectivement,

20 - deux moyens d'isolement (201 et 202), disposés respectivement sur les deux conduits (41 et 42), de part et d'autre de la cavité opératoire (3), agencés chacun pour prendre deux positions, à savoir une position ouverte établissant une communication d'undit conduit avec l'extérieur, et une position fermée isolant ledit conduit de l'extérieur.

25 Par "clapet capillaire", et par référence à titre d'exemple au clapet représenté de manière agrandie sous la référence (71) à la figure 3, on entend un clapet sans pièce mobile, constitué par une restriction de type capillaire, s'opposant à tout passage liquide dans un sens donné, par exemple vers la chambre d'expansion (61) concernant le clapet (71), à la figure 3. En pratique
30 un tel clapet capillaire est agencé pour générer une interface entre un gaz, par exemple de l'air résiduel, et un liquide, par exemple le liquide d'intérêt, interface appelée en pratique ménisque, ce dernier générant une surpression s'opposant en général à tout passage liquide au-delà du clapet, bien entendu en deçà d'une pression donnée, ou seuil de pression.

35 En pratique, l'obtention et la reproductibilité d'un tel ménisque dépendent de nombreux facteurs, au rang desquels on peut citer :

- la géométrie des bords ou parois au niveau desquels le ménisque est obtenu,

- la mouillabilité du liquide, et/ou sa tension superficielle par rapport au matériau constituant lesdits bords ou parois, tout traitement approprié de ces derniers, par exemple de type hydrophobe ou hydrophile, étant en particulier à même de modifier les propriétés précitées vis-à-vis du liquide.

Comme montré à titre d'exemple à la figure 1, mais aussi dans l'agrandissement de la figure 3, c'est la géométrie relative des bords ou parois qui est retenue pour générer tout clapet capillaire tel que défini précédemment fonctionnellement.

En pratique, compte tenu des micros-technologies mise en œuvre, la cavité opératoire (3) constitue par exemple un micro-réacteur, ayant un volume de l'ordre de 0,1 μ l, les chambres d'expansion (61) et (62) ayant un volume de l'ordre de 0,03 μ l, ainsi que les chambres de piégeage (81) et (82) ayant un volume de l'ordre de 0,03 μ l à 0,15 μ l.

En pratique, un dispositif fluidique 1 tel que décrit précédemment est par ailleurs adapté (mais de manière non représentée) pour travailler dans un environnement technique lui apportant :

- de la chaleur et/ou du froid, pour chauffer et/ou refroidir, d'une part l'ensemble du dispositif 1, et éventuellement séparément les chambres de piégeage (81) et (82) par des sources de chaleur et/ou de froid (21) et (22) en relation d'échange thermique uniquement et respectivement avec lesdites chambres (81) et (82)

- une pression ou charge, à la sortie du dispositif, par exemple dans le conduit de sortie (42)

- une source de pression ou charge, à l'entrée du dispositif, par exemple dans le conduit (41), en général supérieure à la pression de sortie, par exemple dans le conduit (42), et ce par tous moyens appropriés, telle qu'une hauteur de liquide plus haute que la hauteur de liquide à la sortie dudit dispositif, par exemple dans le cas d'un remplissage sous pression, ou par une seringue, elle-même montée sur un pousse-seringue.

Pendant la phase active de fonctionnement d'un dispositif selon l'invention, c'est-à-dire l'isolement de la cavité opératoire remplie avec le liquide d'intérêt, avec ou sans agitation, ledit dispositif est isolé de l'extérieur par les moyens 201 et 202, en position fermée, et constitue un système fermé en échange thermique avec les sources 21 et/ou 22.

Par construction, en fonction du support (12), de la géométrie et de la taille du dispositif fluïdique (1), l'homme du métier retiendra et ajustera de nombreux paramètres, pour obtenir un fonctionnement stable et reproductible dudit dispositif. Au rang de ces paramètres, on peut citer :

- 5 - la mouillabilité du ou des liquides mis en œuvre par rapport à la surface interne du dispositif, considérée en particulier par sa géométrie et ses caractéristiques superficielles,
- les pressions extérieures en amont et en aval du dispositif, c'est-à-dire au niveau des conduits d'entrée (41) et de sortie (42) respectivement,
- 10 - les températures et les échanges de chaleur, ainsi que leur contrôle entre les différentes parties du dispositif.

La forme de la cavité opératoire (3) peut être optimisée en fonction de l'application envisagée. La forme de capillaire, montrée à la figure 12, peut être intéressante pour certaines réactions chimiques ; cette forme apparaît être
15 adaptée à une bonne agitation du liquide d'intérêt, pour obtenir une réaction plus homogène ou plus complète.

Le dispositif précédemment décrit est maintenant utilisé pour isoler ou confiner le contenu d'une cavité opératoire (3), selon le fonctionnement décrit ci-après.

20 Au départ, le dispositif (1) est vide, et les moyens d'isolement (201 et 202) en position ouverte, comme montré à la figure 2. Il est donc par exemple rempli naturellement avec de l'air ambiant, sous la pression atmosphérique, ou sous une pression supérieure, selon les pressions d'entrée et de sortie du dispositif, comme indiqué précédemment.

25 Préférentiellement, par circulation forcée, par exemple au moyen d'une pompe externe, du liquide d'intérêt, à partir du conduit d'entrée (41) vers l'autre conduit de sortie (42), on remplit la cavité opératoire (3) et les chambres d'expansion (61) et (62), en retenant un gaz résiduel et donc de l'air ambiant dans les deux chambres de piégeage (81) et (82). L'air ambiant se trouve donc
30 piégé dans les chambres (81) et (82) à une température dite de remplissage, identique ou différente de la température ambiante, et à une pression sensiblement égale à la pression de sortie, c'est-à-dire celle disponible dans le conduit (42).

35 Compte tenu des clapets capillaires (101) et (102) précédemment décrits, résultant de la construction du dispositif selon figure 1, le liquide présent dans les chambres d'expansion (61) et (62) est empêché de pénétrer

dans les canaux de liaison (91) ou (92) vers les chambres de piégeage (81) et (82) respectivement.

Les figures 4 à 6 décrivent différentes formes possibles de clapet capillaire.

5 Les figures 4 et 5 illustrent un rétrécissement de la section du capillaire dans le cas d'un liquide mouillant. A l'inverse, dans le cas d'un liquide non mouillant, c'est un élargissement de la section du capillaire qui permet un blocage du ménisque au niveau du clapet (cf. figure 6).

10 La surpression ainsi obtenue au niveau d'un clapet capillaire tel que précédemment décrit permet d'avoir une exigence moins grande sur la valeur de la pression à appliquer au gaz résiduel.

Le clapet capillaire (101) ou (102) peut être agencé selon l'un des modes d'exécution représenté schématiquement par les figures 4 et 5 respectivement. Selon la figure 4, une chicane (95) est disposée de manière
15 oblique à la base du canal de liaison (91) et (92), dirigée vers la chambre de piégeage correspondante (81) ou (82). Selon la figure 5 une restriction est ménagée à la base du canal de liaison (91) ou (92).

Après circulation du liquide d'intérêt, on obtient donc l'état du dispositif représenté à la figure 2, dans lequel les conduits (41) et (42), les
20 chambres d'expansion (61, 62) et la cavité opératoire (3) se trouvent remplies.

On isole alors le dispositif, en plaçant en position fermée les moyens d'isolement (201 et 202), comme représenté à la figure 3.

Puis on porte le gaz résiduel dans les deux chambres de piégeage (81) et (82) à une température dite d'isolement, supérieure à la température
25 précédemment appelée de remplissage, pour amener la pression dans les chambres de piégeage (81) et (82) à une valeur suffisante pour évacuer en totalité le liquide d'intérêt des deux chambres d'expansion (61) et (62), par les deux conduits (41) et (42) respectivement. Dès lors, les chambres d'expansion (61) et (62) se trouvent remplies avec deux bulles de gaz résiduel, isolant la
30 cavité opératoire (3), vis-à-vis de toute fuite du liquide d'intérêt, et/ou de toute diffusion des particules contenues dans ledit liquide d'intérêt, vers les conduits (41) et (42), ou depuis lesdits conduits (41) et (42) vers ladite cavité (3).

Dans toute la description, par "particule", on entend tout élément discret, par exemple un élément porteur d'une information biologique, comme
35 une particule chargée électriquement, magnétique, ou amagnétique, supportant une molécule biologique.

On aboutit ainsi à l'état du dispositif représenté à la figure 3, dans lequel la cavité opératoire (3) et les conduits (41) et (42) se trouvent remplis. Dans cet état, le liquide est empêché de pénétrer à partir des conduits (41) et (42), grâce au clapets capillaires (71) et (72) précédemment décrits, existant
5 naturellement par construction du dispositif, ou spécifiquement agencés à cet effet. De la même manière, à partir de la cavité opératoire (3), le liquide est empêché de pénétrer dans les chambres d'expansion (61) et (62), respectivement grâce aux clapets capillaires (51) et (52).

Cette étape d'isolement peut être effectuée selon des modalités
10 différentes :

- soit on chauffe l'ensemble du dispositif à la température dite d'isolement, et en pareil cas les deux bulles du gaz résiduel se forment simultanément dans les chambres (61) et (62),

- soit on chauffe l'une après l'autre, les chambres de piégeage (81) et (82) respectivement avec les sources chaudes (21) et (22), et les deux bulles du gaz résiduel sont obtenues l'une après l'autre, dans les chambres d'expansion (61) et (62),

- soit on chauffe l'ensemble du dispositif, en particulier pour la mise en œuvre d'une réaction chimique au sein d'un mélange réactionnel dans la cavité opératoire (3), et on chauffe en plus, l'une après l'autre les chambres de piégeage (81) et (82).

S'agissant des chambres de piégeage (81) et (82), elles sont dimensionnées en sorte de contenir initialement un volume du gaz résiduel, qui, chauffé à la température dite d'isolement, occupe complètement ou
25 partiellement les chambres d'expansion (61) et (62) respectivement. Par ailleurs, ces mêmes chambres (81) et (82) ont un rôle de compensation, lorsque du liquide remonte naturellement vers elles, au moment du refroidissement du dispositif, jusqu'à une température éventuellement plus faible que la température de remplissage. Dès que la température ré-
30 augmente, le liquide retourne, sans capture à l'intérieur des chambres (81) et (82), vers les chambres d'expansion (61) et (62) respectivement.

Il est bien entendu que l'utilisation du dispositif fluide (1), aux fins d'isoler ou confiner une cavité opératoire (3), décrite précédemment, peut être faite sans chambres d'expansion (61) et (62).

35 Selon la description précédente, de manière particulièrement simple, et en particulier par un actionnement purement thermo-pneumatique,

en particulier thermo-dynamique du dispositif, on peut donc isoler un mélange réactionnel contre la diffusion vers l'extérieur de toutes particules ou espèces qu'il contient. Grâce à ce confinement, la concentration du mélange réactionnel n'est pas modifiée, ce qui peut être indispensable au rendement et à l'intégrité

5 de la réaction mise en œuvre.

On décrit maintenant l'utilisation du même dispositif fluidique (1) pour agiter le contenu de la cavité opératoire (3). Pour une telle utilisation :

- les deux chambres d'expansion (61) et (62) sont sensiblement identiques, en particulier en volume,

10 - les deux chambres de piégeage (81) et (82) sont sensiblement identiques, en particulier en volume,

- et les deux chambres de piégeage (81) et (82) sont chauffées de manière localisée et indépendante grâce aux sources chaudes (21, 22) respectivement.

15 Comme déjà décrit par référence à la figure 2, préalablement, par circulation du liquide d'intérêt à partir du conduit d'entrée (41) vers l'autre conduit de sortie (42), on remplit la cavité opératoire (3) et les deux chambres d'expansion (61) et (62), en retenant le gaz résiduel dans les deux chambres de piégeage (81) et (82), à une température prédéterminée, appelée

20 précédemment de remplissage. Le dispositif se trouve donc dans l'état représenté schématiquement à la figure 2.

On isole le dispositif (1) avec les moyens (201 et 202) en position fermée.

A partir de la température de remplissage, on augmente la

25 température du gaz résiduel dans l'une (81) et dans l'autre (82) des chambres de piégeage, à une température de référence ; cette augmentation de la température dans les chambres (81) et (82) est de préférence simultanée. Mais la température de référence dans la chambre (82) de piégeage a une valeur haute, supérieure à la valeur dite basse, dans l'autre chambre (81) de

30 piégeage. Du fait de cet écart des températures de référence, respectivement dans les chambres (81) et (82), la chambre d'expansion (62) se trouve remplie complètement par une bulle du gaz résiduel, tandis que la chambre d'expansion (61) se trouve remplie partiellement par le même gaz résiduel. Dès

35 lors, d'une part une quotité (20) discrète du liquide d'intérêt demeure dans la chambre d'expansion (61), et d'autre part le gaz résiduel se trouve comprimé

du côté des chambres d'expansion (61) et de piégeage (81). On aboutit ainsi à l'état du dispositif représenté à la figure 7.

Entre les états du dispositif (1) représentés respectivement aux figures 2 et 7, le volume du liquide d'intérêt déplacé s'est écoulé vers les conduits d'entrée (41), et/ou de sortie (42). Si nécessaire, on peut chauffer le gaz résiduel présent dans la chambre de piégeage (81), puis le gaz résiduel présent dans la chambre de piégeage (82), ce qui facilite l'évacuation du liquide vers le conduit de sortie (42).

Puis on augmente, d'un incrément Δt la température du gaz résiduel dans l'autre chambre de piégeage (81), à partir de la température de référence précédemment atteinte, tandis que la température de référence dans la chambre de piégeage (82) n'est pas modifiée. Il est bien entendu possible d'inverser simplement les échanges thermiques des sources de chaleur (21, 22) pour aboutir au même résultat. Dès lors, d'une part la quotité (20) du liquide d'intérêt se trouve déplacée, de la cavité opératoire (3) vers la chambre d'expansion (62) associée à la chambre de piégeage (81), en étant ainsi évacuée de la chambre d'expansion (61), et d'autre part le gaz résiduel se trouve comprimé dans la chambre d'expansion (62).

On aboutit ainsi à l'état du dispositif représenté à la figure 8.

Ce refroidissement peut être avantageusement obtenu de façon naturelle, par simple convection et dissipation de la chaleur, puisque le dispositif fluide selon l'invention présente des dimensions très faibles.

Puis on ramène la température du gaz résiduel dans l'autre (81) des chambres de piégeage à la température dite de référence, à sa valeur basse, moyennant quoi on déplace la même quotité (20) vers la chambre d'expansion (61) associée à ladite chambre de piégeage (81), pour retrouver l'état schématisé à la figure 7.

Les opérations précédemment décrites peuvent être générées un nombre entier de fois, pour générer des oscillations de la quotité discrète (20) de part et d'autre de la cavité opératoire (3). Ces oscillations peuvent être obtenues à des fréquences de 0,5 Hz à 25 Hz. Elles peuvent être provoquées sur une durée de l'ordre de l'heure, correspondant à la durée de la réaction chimique (ou autre) dans la cavité opératoire (3).

Par conséquent, le dispositif (1) fluide selon Figure 1 peut être utilisé, pour isoler ou confiner et agiter tout ou partie d'un liquide d'intérêt au niveau de la cavité opératoire (3), selon les étapes opératoires suivantes :

a) préalablement, par circulation du liquide d'intérêt, à partir d'un conduit d'entrée (41) vers l'autre conduit de sortie (42), on remplit la cavité opératoire (3) et les chambres d'expansion (61, 62), en retenant un gaz résiduel dans les deux chambres de piégeage (81, 82),

5 b) après circulation du liquide d'intérêt, on porte le gaz résiduel dans les deux chambres de piégeage, à une température dite d'isolement, pour amener la pression dans lesdites chambres de piégeage à une valeur dite pression d'équilibre, suffisante pour évacuer tout ou partie du liquide d'intérêt des deux chambres d'expansion (61, 62) par au moins un des deux conduits
10 (41, 42), et remplir tout ou partie desdites chambres avec deux bulles du gaz résiduel, isolant la cavité opératoire vis-à-vis de toute fuite du liquide d'intérêt et/ou de toute diffusion des particules contenues dans ledit liquide d'intérêt vers les dits conduits (41, 42),

 c) on modifie la température du gaz résiduel présent dans au moins
15 l'une des chambres de piégeage (81, 82), afin de modifier sa pression et déplacer le liquide d'intérêt vers l'une des chambres d'expansion (61, 62), sans rompre l'isolement de la cavité opératoire (3),

 d) on modifie à nouveau la température du gaz résiduel présent dans au moins l'une des chambres de piégeage (81, 82) afin de modifier à
20 nouveau sa pression et déplacer le liquide d'intérêt vers l'autre des chambres d'expansion (61, 62), sans rompre l'isolement de la cavité opératoire (3).

La pression obtenue à l'étape (d) est la pression d'équilibre.

Préférentiellement, on réitère les étapes (c) et (d).

Les opérations précédemment décrites peuvent être générées un
25 nombre entier de fois, pour générer des oscillations de la quotité discrète (20) de part et d'autre de la cavité opératoire (3), à travers de cette dernière, le gaz résiduel étant comprimé dans chaque sens, ou dans la chambre d'expansion (62) ou dans la chambre d'expansion (61), et exerçant à chaque fois une action de rappel en sens inverse.

30 Comme précédemment décrit par référence aux figures 1 à 3, on observe qu'on obtient non seulement une fonction d'agitation, mais également une fonction d'isolation, puisque le volume du liquide d'intérêt, présent dans la cavité opératoire (3) se trouve isolé, avec la quotité (20) discrète du même liquide, représentant en général quelques % du volume de la cavité opératoire
35 (3). En particulier, les clapets capillaires (71, 72, 51, 52, 101 et 102) jouent

exactement le même rôle dans la fonction d'agitation que dans la fonction d'isolation pure.

Grâce aux mêmes clapets capillaires, le gaz résiduel se trouve comprimé, sans pouvoir s'écouler, ni vers le conduit d'entrée (41) ni vers le conduit de sortie (42). Ainsi le gaz résiduel peut jouer un rôle d'amortisseur dans la fonction d'agitation précédemment décrite.

La quotité (20) du liquide d'intérêt est déterminée par l'association de la géométrie des chambres d'expansion (61) et (62), et le choix des températures dites d'agitation précédemment exposées.

Comme montré par les figures 9 à 11, les chambres d'expansion (61) ou (62) peuvent avoir une géométrie prédéterminée, pour obtenir une structure dite à "seuil".

Selon ces figures, chaque chambre d'expansion (61) ou (62) comporte, en direction de la cavité opératoire (3), deux rétrécissements successifs A et B, vers des diamètres ou sections respectivement inférieurs l'une à l'autre. En conséquence, à partir d'un remplissage complet de la chambre d'expansion (61) selon la figure 9, pour passer à une évacuation complète, il est requis d'augmenter la température de manière non linéaire, selon deux paliers ou seuils, compte tenu de l'augmentation de la force de capillarité d'un rétrécissement à l'autre, au niveau de l'interface ou ménisque entre le liquide d'intérêt et le gaz résiduel. Ceux-ci permettent une variation de volume discrète, ou par palier, et donc un pilotage thermique plus souple du dispositif fluidique selon l'invention, soit en isolation, soit en agitation ou les deux.

Bien entendu, l'agitation précédemment décrite par référence aux figures 7 et 8 peut être obtenue avec des amplitudes et des fréquences préalablement choisies. Elle intervient localement dans le dispositif, et ne nécessite pas d'introduire des particules ou d'autres moyens, puisque seul le gaz résiduel, piégé passivement lors du remplissage avec le liquide d'intérêt est le seul moyen utilisé à cette fin, et ce en périphérie ou à l'extérieur du liquide d'intérêt isolé.

Au total, grâce au dispositif fluidique selon l'invention, on peut, de manière particulièrement simple, et seulement avec un contrôle thermique ou autre, obtenir à la fois, soit un isolement dans la cavité opératoire (3) contre toute fuite dudit liquide et/ou diffusion de particules vers l'extérieur, soit le même isolement mais avec agitation.

Un dispositif fluide tel que précédemment décrit ou défini est particulièrement bien adapté pour la mise en œuvre d'un procédé, de type ELISA ou ELOSA, de détermination d'une espèce cible, ou analyte, décrit schématiquement ci-après par référence à la figure 13.

5 Selon ce procédé, il s'agit de déterminer, à savoir de détecter qualitativement et/ou quantitativement, une espèce cible, ou analyte (C) comportant deux sites (C1,C2) de ligation respectivement avec un premier ligand (L1), et avec un deuxième ligand (L2) lié directement ou indirectement à un marqueur E.

10 A cette fin, le procédé comprend les étapes suivantes :

a) on dispose d'un support (M₁) fonctionnalisé avec le premier ligand (L₁) placé par exemple en milieu liquide, dans une enceinte d'incubation (non représentée),

15 b) toujours en milieu liquide, dans l'enceinte d'incubation, on met en contact, successivement ou simultanément, le support fonctionnalisé (M₁, L₁), l'espèce cible (C) ou analyte, et le deuxième ligand marqué (L₂, E), pour obtenir un complexe 300 associant le support (M₁), le premier ligand (L₁), l'espèce cible (C) et le deuxième ligand marqué (L₂, E),

20 c) on dispose, par exemple en milieu liquide ou au contact d'un milieu liquide, d'un autre support (M₂) fonctionnalisé 303 avec un troisième ligand (L₃), susceptible de se lier à l'espèce cible (C),

d) on associe de manière orientée le complexe 300, pour séparer un conjugué 301 associant l'espèce cible (C) et le deuxième ligand marqué (L₂, E), du support 302 fonctionnalisé (M₁, L₁),

25 e) en milieu liquide, on met en contact l'autre support 303 fonctionnalisé (M₂, L₃) avec le conjugué 301, pour obtenir un autre complexe 304 associant l'autre support (M₂), le troisième ligand (L₃), l'espèce cible (C) et le deuxième ligand marqué (L₂, E).

30 f) on détecte qualitativement et/ou quantitativement le marqueur E de l'autre complexe (304).

Ce procédé, défini de manière générale, du type immuno-essai, peut faire l'objet de différentes adaptations ou compléments, en particulier en fonction de l'analyte (C), ou du dispositif permettant sa mise en œuvre. Ainsi :

35 - le troisième ligand (L₃) peut être identique à ou différent du premier ligand (L₁),

- l'étape e) peut être effectuée dans une enceinte identique ou différente de l'enceinte d'incubation, permettant d'obtenir le complexe initial 300,

- le support (M1) et/ou l'autre support (M2) peuvent être sous forme divisée, par exemple de particules, lesquelles peuvent comporter ou contenir, le cas échéant, un matériau magnétique,

- les mises en contact selon les étapes (b) et (e), en milieu liquide, ont lieu dans deux enceintes d'incubation distinctes,

- préalablement à l'étape (d) de dissociation, on sépare du milieu liquide obtenu, postérieurement à la mise en contact, une fraction enrichie en complexe 300,

- après ou au cours de l'étape (b), différents lavages peuvent être effectués, d'une part pour éliminer le deuxième ligand marqué (L2, E) en excès, et d'autre part pour enlever ce même réactif, faiblement adsorbé, du support fonctionnalisé (M₁, L₁),

- en travaillant en milieu liquide, et en particulier avec des supports (M₁) et/ou (M₂) sous forme de particules magnétiques, on peut séparer le conjugué 301 du sumageant du milieu liquide.

De manière bien connue de l'homme du métier dans le domaine des immuno essais :

- par "l'espèce cible" ou "analyte", on entend toute entité, en particulier biologique, que l'on veut déterminer, c'est-à-dire détecter qualitativement et/ou quantitativement ; à titre d'exemple, il s'agit d'un anticorps ou d'un antigène, ou encore d'un polynucléotide ;

- par "ligand", on entend toute entité susceptible de se lier, par exemple de manière spécifique, par des liaisons faibles, par exemple de type hydrogène, avec un site, dit de ligation, appartenant à l'espèce cible ; il s'agit par exemple d'un anticorps ou d'un antigène, ou encore d'un polynucléotide, pour partie complémentaire à un polynucléotide cible ;

- par "support", on entend tout substrat, sous forme divisée ou non, ayant en général une nature inerte par rapport à l'analyte et/ou un ligand, permettant par fonctionnalisation d'attacher une entité réactionnelle, par exemple un ligand ;

- par "fonctionnalisation" on entend tout traitement chimique de type chimique, physicochimique, ou biochimique, ou encore biologique, permettant d'attacher l'entité réactionnelle précitée au support.

Pour mettre en œuvre un procédé de détermination tel que défini précédemment, un dispositif conforme à la figure 1 est adapté, comme montré à la figure 14, de la manière suivante :

- il comprend une enceinte d'incubation 305 dont la sortie 306
5 communique avec le conduit d'entrée 41 du dispositif selon l'invention, et la cavité opératoire 12 comprend, sous forme de remplissage à la manière d'une colonne de chromatographie, des particules 303 telles que définies précédemment, c'est-à-dire le support (M_2) fonctionnalisé avec le troisième ligand (L_3),
10 - un moyen 307, par exemple de chauffage, de dissociation orientée est disposé en relation avec le conduit d'entrée 41, à la sortie de l'enceinte d'incubation 305, et ce de manière à permettre la dissociation du complexe 300, précédemment défini, entre le support (M_1) le premier ligand (L_1), et l'espèce cible (C), et le deuxième ligand marqué (M_1 , L_2) ; ce
15 moyen 307 peut être associé, le cas échéant, à un moyen de concentration en complexe" 300,
- un moyen 308 de rétention de particules, par exemple de type magnétique est disposé en aval du moyen 307 de dissociation, toujours en relation avec le conduit d'entrée 41, pour retenir les particules du support 302
20 fonctionnalisé, dissociées à partir du complexe 300.

De cette manière, le conjugué 301 peut circuler vers la cavité opératoire 3, et se lier dans cette dernière avec les particules du support 303 fonctionnalisé (M_2 , L_3)

REVENDICATIONS

1) Dispositif fluïdique (1) agencé à partir d'un ou plusieurs composants, par exemple à partir d'un support (12), comprenant :

- 5 - une cavité opératoire (3),
 - au moins deux conduits (41, 42), par exemple d'entrée (41) et de sortie (42) d'un liquide d'intérêt, communiquant avec la cavité opératoire (3), respectivement par l'intermédiaire de deux organes (51, 52) sans pièce mobile, du type vanne, pour le contrôle de la cavité opératoire,
10 - deux chambres de piégeage (81, 82) d'un gaz, par exemple de l'air, communiquant uniquement et respectivement avec les deux conduits (41) et (42), par deux canaux de liaison (91, 92) distincts respectivement des deux dits conduits,
 - des moyens d'échange thermique avec l'une et/ou l'autre chambre
15 de piégeage (81, 82), afin de contrôler la pression du gaz dans l'une et/ou l'autre chambre de piégeage.

2) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que chaque organe (51, 52) sans pièce mobile est un clapet capillaire.

20

3) Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que chaque clapet capillaire est agencé pour générer une surpression à l'interface entre le gaz et le liquide d'intérêt, dit ménisque, s'opposant à tout déplacement du liquide au-delà du clapet, à l'encontre de la surpression.

25

4) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que chaque clapet capillaire (71, 72, 51, 52, 101, 102) comporte un siège dont la section augmente en direction de la concavité dudit ménisque, quand le liquide d'intérêt est mouillant, ou dont la section diminue en
30 direction de ladite concavité quand ledit liquide d'intérêt n'est pas mouillant.

5) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend deux moyens d'isolement (201, 202), disposés respectivement sur les deux conduits (41, 42), agencés chacun pour
35 prendre deux positions, à savoir une position ouverte établissant une

communication d'undit conduit avec l'extérieur, et une position fermée isolant ledit conduit de l'extérieur.

5 6) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend deux chambres d'expansion (61, 62), disposées chacune entre ladite cavité opératoire (3) et chaque conduit (41, 42), chaque chambre communiquant d'un côté avec ledit conduit par un premier clapet capillaire (71, 72) sans pièce mobile, s'opposant à tout passage liquide vers ladite chambre, et de l'autre côté avec ladite cavité par un second clapet capillaire (51, 52), s'opposant à tout passage liquide vers ladite chambre.

15 7) Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que les deux canaux de liaison (91, 92) relient chacun une chambre de piégeage (81, 82) avec une chambre d'expansion (61, 62).

8) Dispositif selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que chaque canal de liaison (91, 92) communique avec la chambre d'expansion correspondante (61, 62), par un clapet capillaire (101, 102) sans pièce mobile, s'opposant à tout passage liquide vers ladite chambre de piégeage (81) ou (82).

25 9) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que les deux chambres d'expansion (61, 62) sont sensiblement identiques, notamment en volume.

10) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les deux chambres de piégeage (81, 82) sont sensiblement identiques, notamment en volume.

30 11) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une enceinte d'incubation (305) dont la sortie (306) communique avec le conduit d'entrée (41) et la cavité opératoire (3) comprend, sous forme de particules (303), un support (M_2) fonctionnalisé avec un ligand (L_3)

12) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que un moyen (307) de dissociation orientée, par exemple de chauffage, est disposé en relation avec le conduit d'entrée (41).

5 13) Dispositif selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'un moyen de rétention (308) de particules, par exemple magnétique, est disposé en relation avec le conduit d'entrée (41), en aval par rapport au moyen (307) de dissociation orientée.

10 14. Utilisation du dispositif (1) fluide selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, pour isoler ou confiner tout ou partie d'un liquide d'intérêt au niveau de la cavité opératoire (3), caractérisée en ce que :

a) préalablement, par circulation du liquide d'intérêt, à partir d'un conduit d'entrée (41) vers l'autre conduit de sortie (42), on remplit la cavité opératoire (3) et les chambres d'expansion (61, 62), en retenant un gaz résiduel, par exemple de l'air, dans les deux chambres de piégeage (81, 82),

b) après circulation du liquide d'intérêt, on porte le gaz résiduel dans les deux chambres de piégeage, à une température dite d'isolement pour amener la pression dans lesdites chambres de piégeage à une valeur dite pression d'équilibre, suffisante pour évacuer tout ou partie du liquide d'intérêt des deux chambres d'expansion (61, 62) par au moins un des deux conduits (41, 42), et remplir tout ou partie desdites chambres avec deux bulles du gaz résiduel, isolant la cavité opératoire vis-à-vis de toute fuite du liquide d'intérêt et/ou de toute diffusion des particules contenues dans ledit liquide d'intérêt vers les dits conduits (41, 42).

15) Utilisation du dispositif (1) fluide selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, pour isoler ou confiner et agiter tout ou partie d'un liquide d'intérêt au niveau de la cavité opératoire (3), caractérisé en ce que :

a) préalablement, par circulation du liquide d'intérêt, à partir d'un conduit d'entrée (41) vers l'autre conduit de sortie (42), on remplit la cavité opératoire (3) et les chambres d'expansion (61, 62), en retenant un gaz résiduel, par exemple de l'air, dans les deux chambres de piégeage (81, 82),

b) après circulation du liquide d'intérêt, on porte le gaz résiduel dans les deux chambres de piégeage, à une température dite d'isolement, pour amener la pression dans lesdites chambres de piégeage à une valeur dite

pression d'équilibre, suffisante pour évacuer tout ou partie du liquide d'intérêt des deux chambres d'expansion (61, 62) par au moins un des deux conduits (41, 42), et remplir tout ou partie desdites chambres avec deux bulles du gaz résiduel, isolant la cavité opératoire vis-à-vis de toute fuite du liquide d'intérêt et/ou de toute diffusion des particules contenues dans ledit liquide

5 d'intérêt vers lesdits conduits (41, 42),

c) on modifie la température du gaz résiduel présent dans au moins l'une des chambres de piégeage (81, 82), afin de modifier sa pression et déplacer le liquide d'intérêt vers l'une des chambres d'expansion (61, 62), sans

10 rompre l'isolement de la cavité opératoire (3),

d) on modifie à nouveau la température du gaz résiduel présent dans au moins l'une des chambres de piégeage (81, 82), afin de modifier à nouveau sa pression et déplacer le liquide d'intérêt vers l'autre des chambres d'expansion (61, 62), sans rompre l'isolement de la cavité opératoire (3).

15 16) Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que la pression obtenue à l'étape (d) est la pression d'équilibre.

17) Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'on

20 réitère les étapes (c) et (d).

18) Utilisation du dispositif (1) fluidique selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, pour agiter le contenu de la cavité opératoire (3), caractérisée en ce que :

25 a) préalablement, par circulation du liquide d'intérêt, à partir d'un conduit d'entrée (41) vers l'autre conduit de sortie (42), on remplit la cavité opératoire (3) et les deux chambres d'expansion (61, 62), en retenant un gaz résiduel, par exemple de l'air, dans les deux chambres de piégeage (81, 82), à une température prédéterminée, dite de remplissage,

30 b) ensuite, à partir de la température de remplissage, on chauffe le gaz résiduel à une température dite de référence dans l'une (81) et l'autre (82) des chambres de piégeage, mais à une valeur supérieure dite haute dans l'une (82) par rapport à la valeur dite basse dans l'autre (81) chambre de piégeage, moyennant quoi on forme dans la chambre d'expansion (61)

35 associée à ladite autre chambre de piégeage (81), une quantité (20) discrète du liquide d'intérêt, en comprimant le gaz résiduel qui s'y trouve, et on forme dans

la chambre d'expansion (62) associée à la chambre de piégeage (82) une bulle de gaz résiduel,

5 c) on augmente à nouveau la température du gaz résiduel dans l'autre (81) des chambres de piégeage, moyennant quoi on déplace la même
quotité (20) du liquide d'intérêt de la cavité opératoire (3) vers la chambre
d'expansion (62) associée à ladite chambre de piégeage (82), en comprimant le
gaz résiduel qui s'y trouve,

10 d) on ramène la température du gaz résiduel dans l'autre (81) des
chambres de piégeage à la température dite de référence, à sa valeur basse,
moyennant quoi on déplace la même quotité (20) vers la chambre
d'expansion (61) associée à ladite chambre de piégeage (81),

15 19) Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que,
lors de l'étape (b), on chauffe le gaz résiduel dans l'une (81) et l'autre (82) des
chambres de piégeage, simultanément ou successivement.

20 20) Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que
on répète les opérations (c) et (d) un nombre entier de fois, pour générer des
oscillations de la quotité discrète (20) au travers de la cavité opératoire (3).

21) Utilisation selon la revendication 14, d'un dispositif selon la
revendication 10, pour la mise en œuvre d'un procédé de type ELISA ou
ELOSA, de détermination d'une espèce cible, ou analyte (C), comportant deux
sites (C_1 , C_2) de ligation respectivement avec un premier ligand (L_1) et avec un
deuxième ligand (L_2), lié directement ou indirectement à un marqueur E, ledit
25 procédé comprenant les étapes suivantes :

a) on dispose d'un support (M_1) fonctionnalisé avec le
premier ligand (L_1), placé dans une enceinte d'incubation (M_1 , L_1),

30 b) en milieu liquide, dans l'enceinte d'incubation, on met en
contact, simultanément ou successivement, le support fonctionnalisé (M_1 , L_1),
l'espèce cible (C) ou analyte, et le deuxième ligand marqué (L_2 , E); pour obtenir
un complexe (300) support/premier ligand/espèce cible/deuxième ligand
marqué,

c) on dispose d'un autre support (M_2) fonctionnalisé (303)
avec un troisième ligand (L_3) susceptible de se lier à l'espèce cible (C),

d) on dissocie de manière orientée le complexe (300), pour séparer un conjugué (301) associant l'espèce cible/deuxième ligand marqué, du support (302) fonctionnalisé (M_1 , L_1),

5 e) en milieu liquide, on met en contact l'autre support (303) fonctionnalisé (M_2 , L_3), avec le conjugué (301), pour obtenir un autre complexe (304) autre support/troisième ligand/espèce cible/deuxième ligand marqué;

f) on détecte qualitativement et/ou quantitativement le marqueur (E) de l'autre complexe (304).

1/5

FIG 1

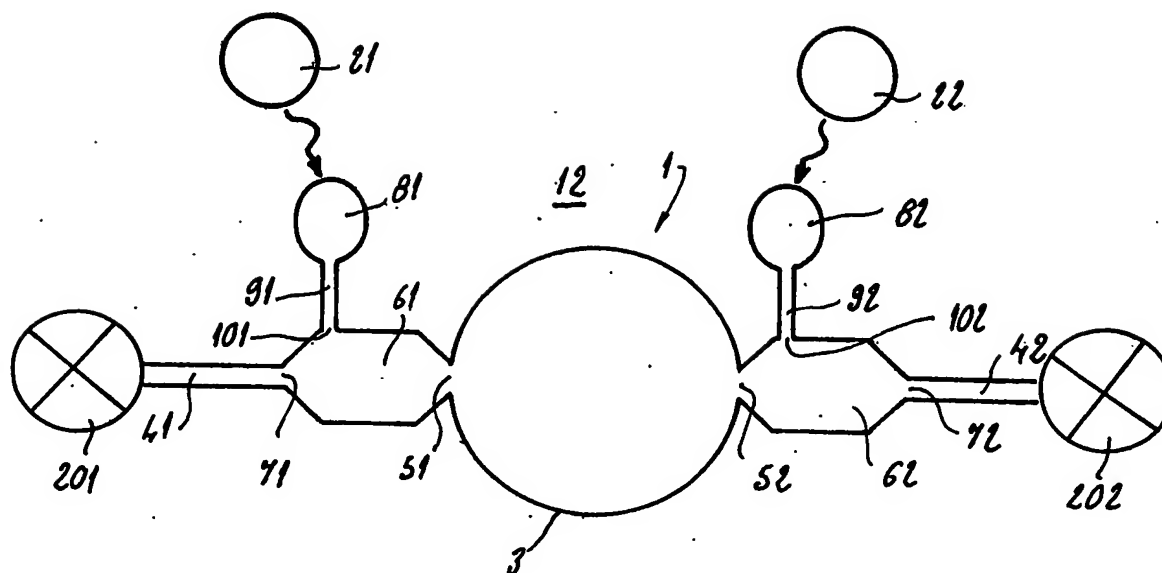
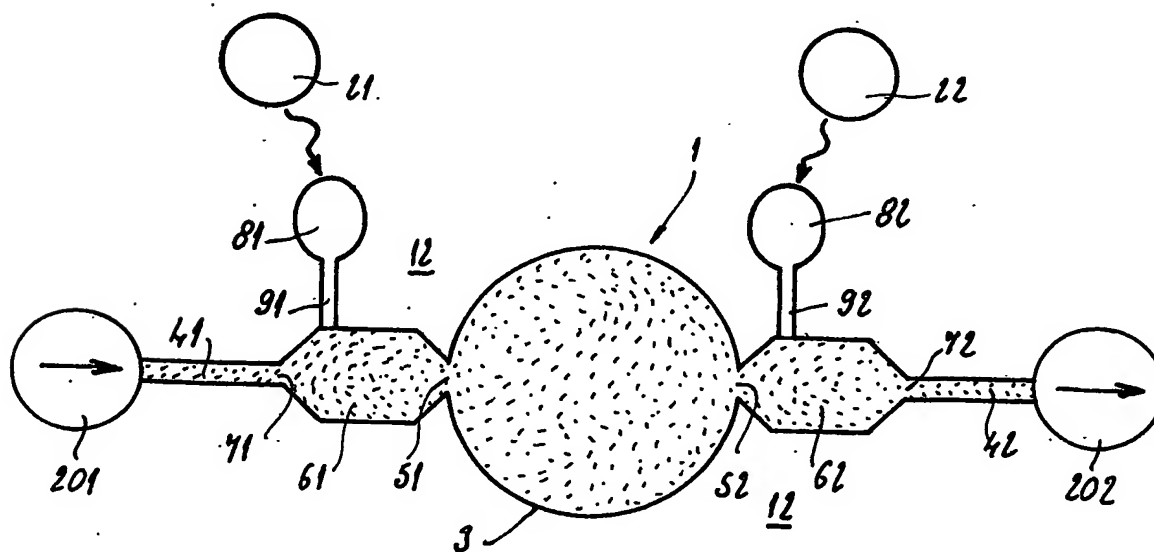


FIG 2



2/5
FIG 3

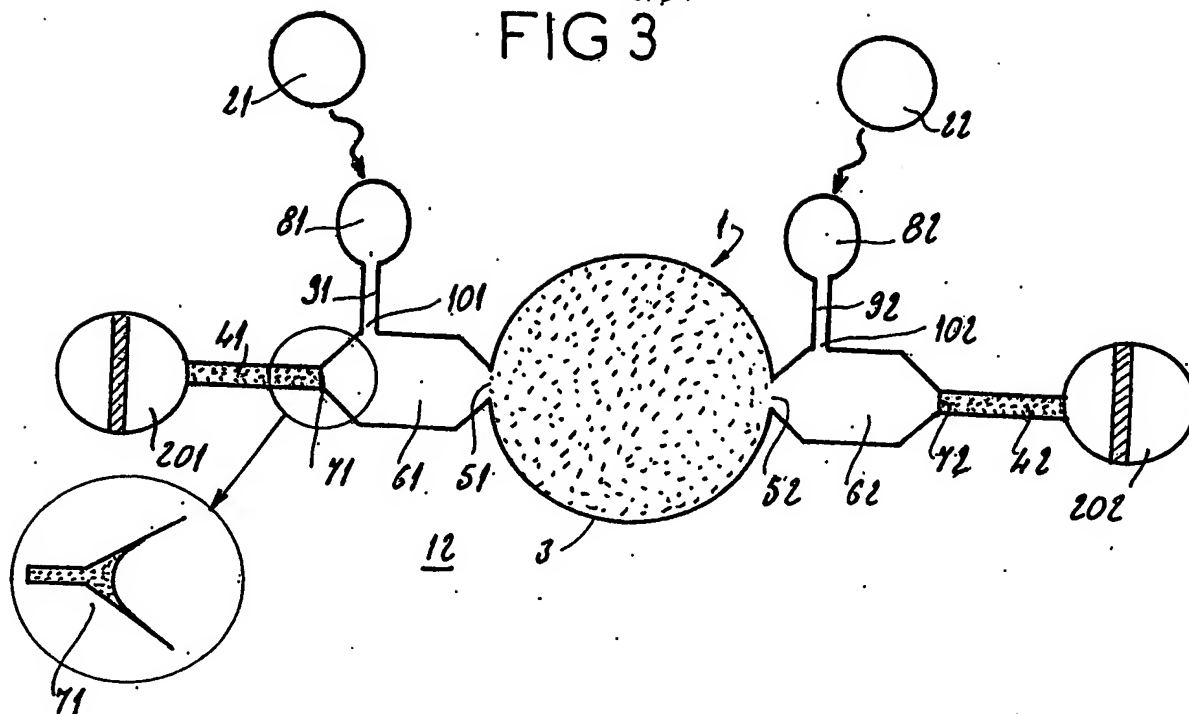


FIG 5

FIG 4

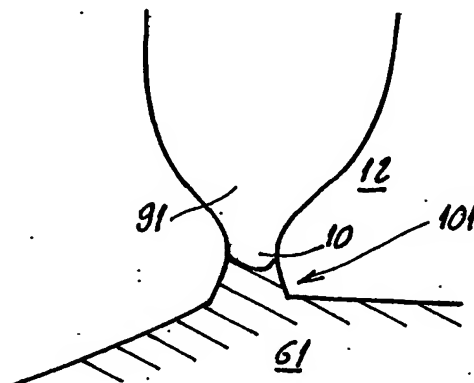
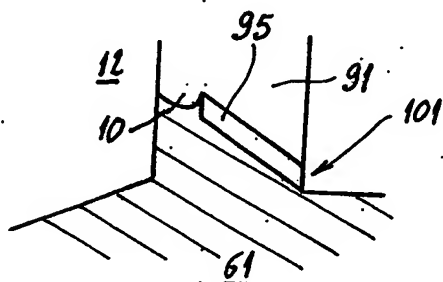
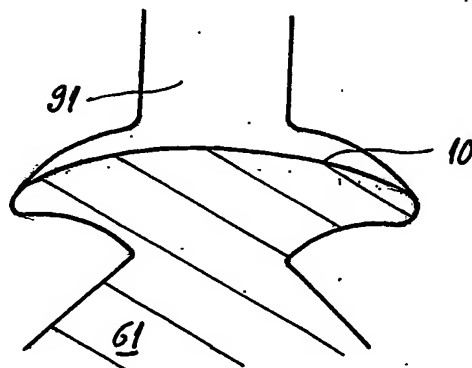


FIG 6



3/5.

FIG 7.

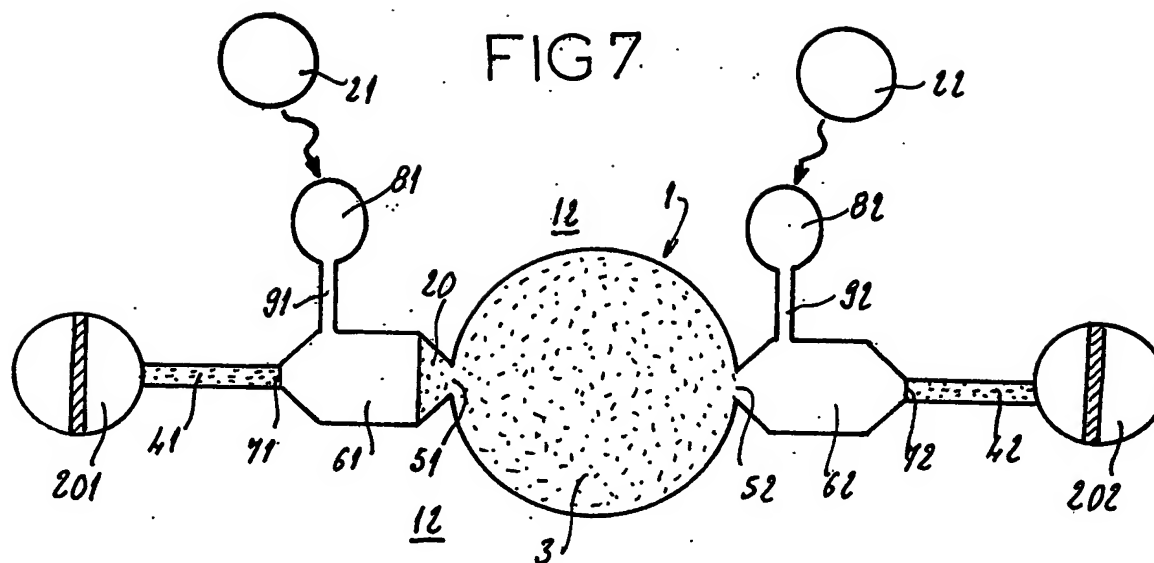
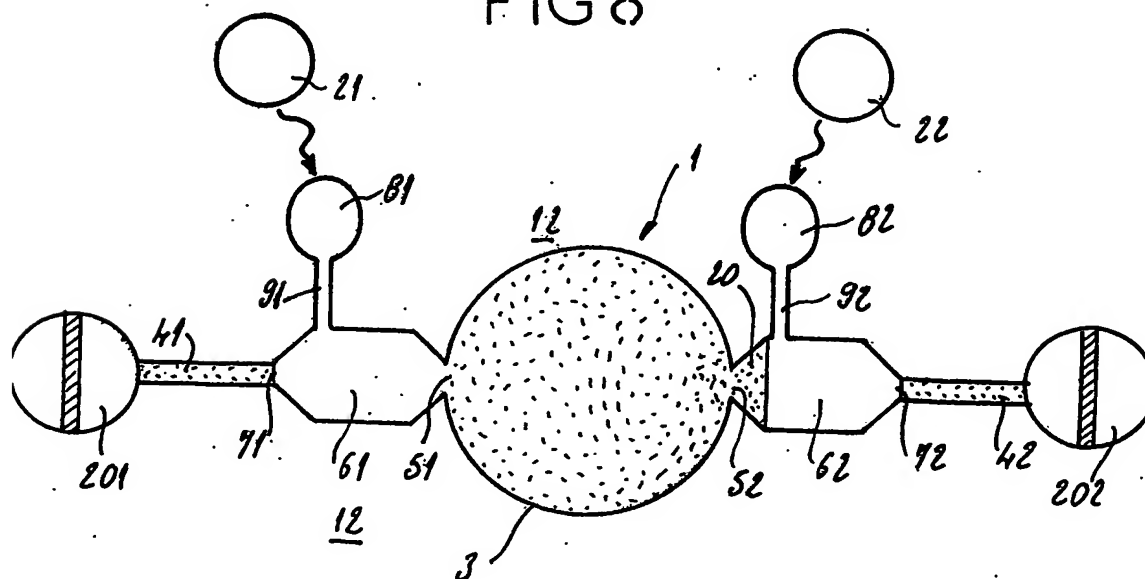


FIG 8



4/5

FIG 9

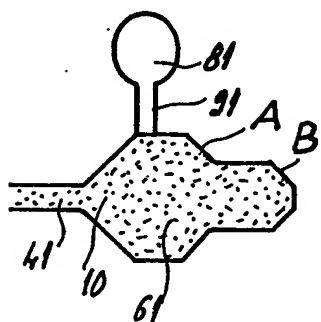


FIG 10

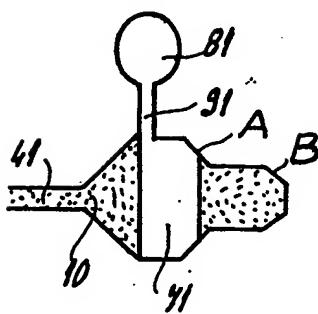


FIG 11

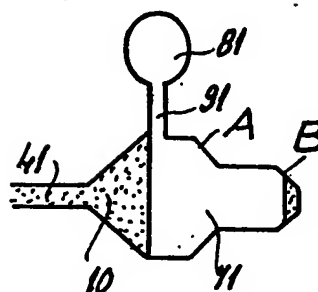
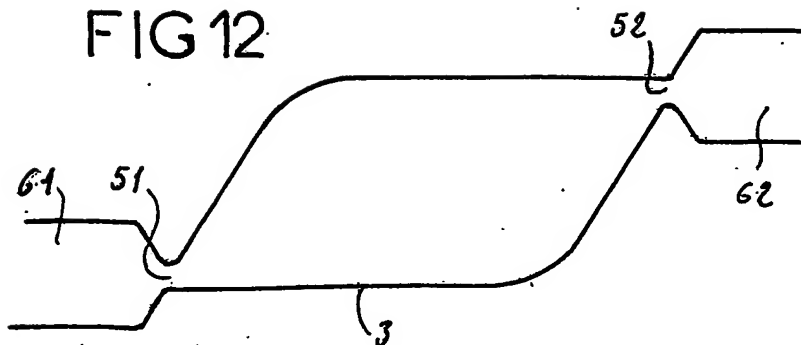


FIG 12



5/5

FIG 13

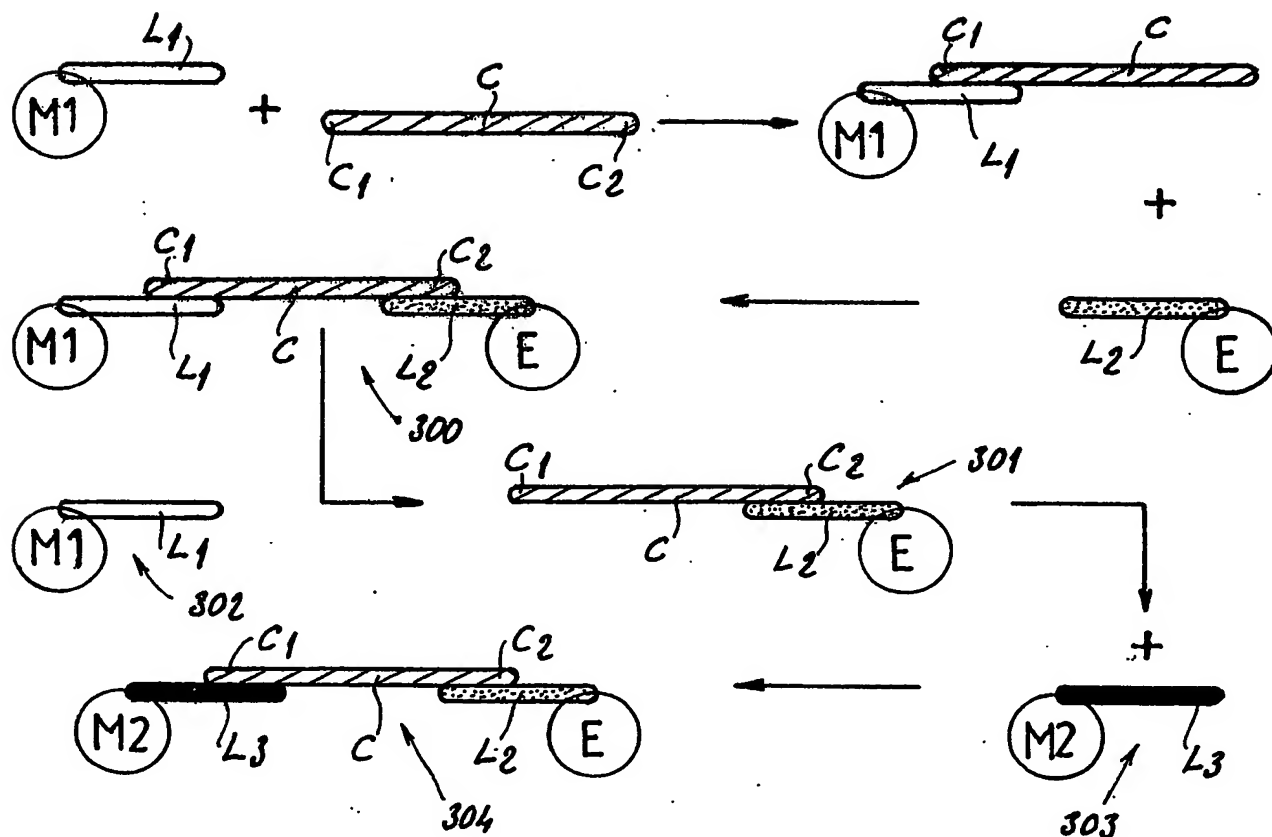
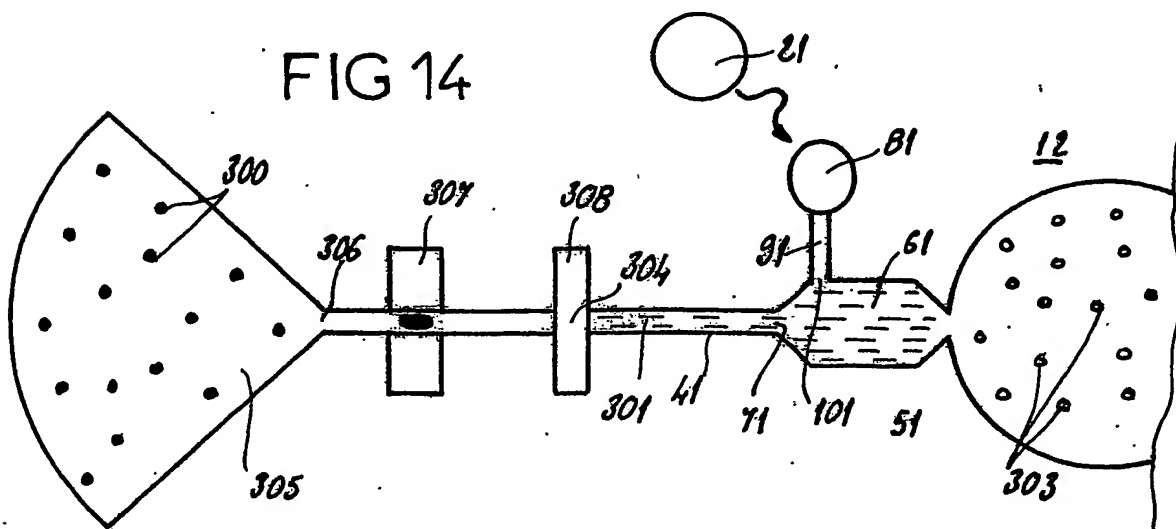


FIG 14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01F13/00 B01L3/00 B01F11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01F B01L F15C F16K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US 6 193 471 B1 (PAUL CARLTON H) 27 February 2001 (2001-02-27) figures 4B, 7, 10 column 1, line 6 - column 2, line 22 column 5, line 65 - column 6, line 66 column 8, line 1 - line 38 column 9, line 23 - line 44 --- | 1-20 |
| A | US 6 043 080 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 28 March 2000 (2000-03-28) column 24, line 6 - line 27 --- | 1 |
| A | WO 99 39120 A (UNIV PITTSBURGH) 5 August 1999 (1999-08-05) claim 1; figures 3, 4 --- | 1 |
| -/-- | | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2003

Date of mailing of the international search report

26/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wyplosz, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01946

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US 4 676 274 A (BROWN JAMES F) 30 June 1987 (1987-06-30) figures 11,15-17 column 8, line 57 -column 9, line 21 column 11, line 45 -column 12, line 22 ---- | 1-20 |
| P,A | US 2002/110492 A1 (HANDIQUE KALYAN) 15 August 2002 (2002-08-15) figure 2 paragraphs '0004!,'0031!,'0036!,'0039! ---- | 1-3 |
| A | DE 100 50 943 A (EPIGENOMICS AG) 25 April 2002 (2002-04-25) column 2, line 52 -column 3, line 7 ---- | 11,21 |
| A | US 4 673 657 A (CHRISTIAN CLIFFORD N) 16 June 1987 (1987-06-16) column 6, line 38 - line 49 ----- | 11,21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/01946

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6193471 | B1 | 27-02-2001 | EP 1192437 A1 | 03-04-2002 |
| | | | JP 2003503184 T | 28-01-2003 |
| | | | WO 0101106 A1 | 04-01-2001 |
| US 6043080 | A | 28-03-2000 | US 5856174 A | 05-01-1999 |
| | | | US 6197595 B1 | 06-03-2001 |
| | | | US 2001036672 A1 | 01-11-2001 |
| | | | AT 235559 T | 15-04-2003 |
| | | | AU 6404996 A | 05-02-1997 |
| | | | DE 69626988 D1 | 30-04-2003 |
| | | | EP 1304388 A2 | 23-04-2003 |
| | | | EP 0843734 A1 | 27-05-1998 |
| | | | JP 11509094 T | 17-08-1999 |
| | | | US 6168948 B1 | 02-01-2001 |
| | | | WO 9702357 A1 | 23-01-1997 |
| | | | US 6326211 B1 | 04-12-2001 |
| | | | US 5922591 A | 13-07-1999 |
| | | | US 2002022261 A1 | 21-02-2002 |
| WO 9939120 | A | 05-08-1999 | US 6210882 B1 | 03-04-2001 |
| | | | AU 2347799 A | 16-08-1999 |
| | | | AU 2479199 A | 16-08-1999 |
| | | | EP 1051518 A1 | 15-11-2000 |
| | | | WO 9939120 A1 | 05-08-1999 |
| | | | WO 9939005 A1 | 05-08-1999 |
| | | | US 2001029036 A1 | 11-10-2001 |
| US 4676274 | A | 30-06-1987 | EP 0293519 A1 | 07-12-1988 |
| US 2002110492 | A1 | 15-08-2002 | WO 02066968 A1 | 29-08-2002 |
| DE 10050943 | A | 25-04-2002 | DE 10050943 A1 | 25-04-2002 |
| | | | AU 1813002 A | 22-04-2002 |
| | | | WO 0231187 A1 | 18-04-2002 |
| US 4673657 | A | 16-06-1987 | EP 0142914 A1 | 29-05-1985 |
| | | | US 4708931 A | 24-11-1987 |
| | | | EP 0139373 A1 | 02-05-1985 |
| | | | JP 60104260 A | 08-06-1985 |
| | | | JP 60100055 A | 03-06-1985 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01946

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 B01F13/00 B01L3/00 B01F11/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01F B01L F15C F16K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | US 6 193 471 B1 (PAUL CARLTON H) 27 février 2001 (2001-02-27) figures 4B, 7, 10 colonne 1, ligne 6 - colonne 2, ligne 22 colonne 5, ligne 65 - colonne 6, ligne 66 colonne 8, ligne 1 - ligne 38 colonne 9, ligne 23 - ligne 44 --- | 1-20 |
| A | US 6 043 080 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 28 mars 2000 (2000-03-28) colonne 24, ligne 6 - ligne 27 --- | 1 |
| A | WO 99 39120 A (UNIV PITTSBURGH) 5 août 1999 (1999-08-05) revendication 1; figures 3, 4 --- | 1 |
| | -/-- | |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 novembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Wyplosz, N

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X | US 4 676 274 A (BROWN JAMES F) 30 juin 1987 (1987-06-30) figures 11,15-17 colonne 8, ligne 57 -colonne 9, ligne 21 colonne 11, ligne 45 -colonne 12, ligne 22 ---- | 1-20 |
| P,A | US 2002/110492 A1 (HANDIQUE KALYAN) 15 août 2002 (2002-08-15) figure 2 alinéas '0004!', '0031!', '0036!', '0039! ---- | 1-3 |
| A | DE 100 50 943 A (EPIGENOMICS AG) 25 avril 2002 (2002-04-25) colonne 2, ligne 52 -colonne 3, ligne 7 ---- | 11,21 |
| A | US 4 673 657 A (CHRISTIAN CLIFFORD N) 16 juin 1987 (1987-06-16) colonne 6, ligne 38 - ligne 49 ----- | 11,21 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/01946

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|----|------------------------|---|------------------------|
| US 6193471 | B1 | 27-02-2001 | EP 1192437 A1 | 03-04-2002 |
| | | | JP 2003503184 T | 28-01-2003 |
| | | | WO 0101106 A1 | 04-01-2001 |
| US 6043080 | A | 28-03-2000 | US 5856174 A | 05-01-1999 |
| | | | US 6197595 B1 | 06-03-2001 |
| | | | US 2001036672 A1 | 01-11-2001 |
| | | | AT 235559 T | 15-04-2003 |
| | | | AU 6404996 A | 05-02-1997 |
| | | | DE 69626988 D1 | 30-04-2003 |
| | | | EP 1304388 A2 | 23-04-2003 |
| | | | EP 0843734 A1 | 27-05-1998 |
| | | | JP 11509094 T | 17-08-1999 |
| | | | US 6168948 B1 | 02-01-2001 |
| | | | WO 9702357 A1 | 23-01-1997 |
| | | | US 6326211 B1 | 04-12-2001 |
| | | | US 5922591 A | 13-07-1999 |
| | | | US 2002022261 A1 | 21-02-2002 |
| WO 9939120 | A | 05-08-1999 | US 6210882 B1 | 03-04-2001 |
| | | | AU 2347799 A | 16-08-1999 |
| | | | AU 2479199 A | 16-08-1999 |
| | | | EP 1051518 A1 | 15-11-2000 |
| | | | WO 9939120 A1 | 05-08-1999 |
| | | | WO 9939005 A1 | 05-08-1999 |
| | | | US 2001029036 A1 | 11-10-2001 |
| US 4676274 | A | 30-06-1987 | EP 0293519 A1 | 07-12-1988 |
| US 2002110492 | A1 | 15-08-2002 | WO 02066968 A1 | 29-08-2002 |
| DE 10050943 | A | 25-04-2002 | DE 10050943 A1 | 25-04-2002 |
| | | | AU 1813002 A | 22-04-2002 |
| | | | WO 0231187 A1 | 18-04-2002 |
| US 4673657 | A | 16-06-1987 | EP 0142914 A1 | 29-05-1985 |
| | | | US 4708931 A | 24-11-1987 |
| | | | EP 0139373 A1 | 02-05-1985 |
| | | | JP 60104260 A | 08-06-1985 |
| | | | JP 60100055 A | 03-06-1985 |